

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

293

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Auguste-Eugène DUMONT

Né à Culay-le-Patay (Calvados), le 21 Septembre 1898

Sur un Cas de Paludisme & son Traitement

Président: M. BEZANÇON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1925

832

SUR UN CAS DE PALUDISME
ET SON TRAITEMENT

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON,
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT,
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
	GILBERT.
Clinique médicale	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN.....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET.....	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULE.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DEBRE.....	Hygiène.
I. de JONG....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER...	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER.	Urologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.

LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE.....	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL ..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT...	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils...	Physiologie.
ROUVIÈRE.....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET....	Pathologie médicale.
WELTER.....	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

AMUS.....	Physiologie.
BOUGEROT....	Pathologie médicale.
BUENIOT	Obstétrique.

MM.

RETTIERER....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie pathologique.

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LEREBoullet.. Clinique médicale in-
fantile.
LERI Clinique médicale.
LœPER Clinique médicale.

MM.
OMBRÉDANNE Clinique chirurgicale i
fantile.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
RATHERY Clinique médicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
TERRIEN Clinique ophtalmolog
que.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..... } Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu
chez l'adulte pour les accidents du travail, l
mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY Stomatologie.
N. Éducation physique.
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinio
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées com
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
improbation.*

A mon Président de thèse,

M. le Professeur BEZANÇON

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mes Maîtres de Caen et de Paris

A mon Maître,

M. le Docteur CLAISSE

Médecin de l'Hôpital Laennec

INTRODUCTION

Le paludisme est actuellement répandu en France. Les troupes envoyées à Salonique pendant la guerre ont contracté en partie cette infection; d'autre part les travailleurs coloniaux, qui se font de plus en plus nombreux dans notre pays, sont pour le plus grand nombre porteurs d'hématozoaires.

Mais le paludisme, à côté de ses formes franches et classiques, est loin d'être toujours une maladie semblable à elle-même et dont les manifestations sont toujours telles qu'elles s'imposent à l'attention. Le polymorphisme des manifestations paludéennes est un fait universellement signalé par les médecins qui les ont étudiées. Tous insistent sur les formes sournoises qui frappent l'individu nouvellement débarqué, revêtant les masques les plus divers, depuis celui d'un simple malaise jusqu'à celui de la typhoïde.

Si le paludisme est difficile à reconnaître dans les pays où on s'attend à le rencontrer, à plus forte raison doit-il passer inaperçu dans les pays à climat tempéré quand il se montre sous une forme fruste et après une longue période de latence. Le praticien qui entrevoit souvent ses malades, dans sa clientèle courante, se contentant par la force des choses d'un examen symptomatique, peut méconnaître cette affection. Un exemple, que j'ai eu l'occasion d'observer

ver dans le service du Docteur Claisse, à l'hôpital Laennec, me servira à illustrer ma thèse.

Ce malade, qui était atteint d'un accès de paludisme du type tierce bénigne causé par le Plasmodium vivax comme la clinique, le laboratoire et la thérapeutique l'ont démontré, fut admis à l'hôpital pour ulcère de l'estomac, étant donné l'importance des phénomènes gastriques et, d'autre part, l'absence presque complète d'antécédents palustres.

Je citerai d'abord l'observation de ce malade; puis, m'abstenant de parler des formes classiques du paludisme et de ses classifications cliniques, j'en montrerai les accidents gastriques et les formes frustes et larvées.

Ensuite j'insisterai sur la latence de cette affection en essayant un rapprochement avec la pathologie générale et je terminerai par quelques mots du traitement.

OBSERVATION

Ce malade, âgé de 44 ans, est un Algérien qui a quitté son pays, la province de Constantine, il y a quatre années et depuis ce temps a exercé à Paris diverses professions et ces derniers temps celle de plongeur de restaurant. Il est marié et a eu cinq enfants dont quatre sont morts en bas âge. Un seul est bien portant.

Dans les antécédents personnels de ce malade, on trouve peu de chose. Une maladie à vingt ans dont il a été soigné à l'hôpital en Algérie. Mais il ne saurait en déterminer la nature et, d'autre part, il n'a aucun souvenir du traitement qu'il a suivi.

Depuis cette période, jusqu'au mois de juillet dernier, il déclare s'être toujours bien porté. Mais en juillet et août, il dit avoir souffert de vomissements alimentaires et sereux avec léger malaise et douleurs épigastriques assez violentes. Ces troubles durant trois à quatre jours chaque fois et s'étant répétés quatre fois pendant ces deux mois. De plus, il ajoute n'avoir pas pris sa température n'ayant pas ressenti un état fébril particulier mais cependant avoir sué assez abondamment après chaque accès.

Le jeudi, à 19 heures, qui précède sont entrée à l'hôpital et pendant la nuit, il ressent des démangeaisons très violentes. Le vendredi matin il va à son travail, mais vomit son déjeuner et, comme il est très fatigué, il rentre

chez lui. Le samedi il se trouve mieux, il se lève et va travailler. Mais le dimanche de nouveaux vomissements alimentaires et bilieux, avec douleurs épigastriques, l'obligent à consulter un médecin de son quartier qui, d'après les symptômes observés, conclut à un ulcus gastrique, lui administre une potion contenant de l'eau chloroformée et l'envoie à l'hôpital où il entre le dimanche 22 mars dans l'après-midi.

A ce moment il présente toujours ses vomissements, son malaise. La température prise le soir dépasse légèrement 39°.

Le lundi matin, on pratique un examen radiologique du tube digestif, étant donné le diagnostic porté sur le bulletin d'entrée. Cet examen permet de constater :

Ptose phrénique;

Foie volumineux avec saillie arrondie à l'extrémité inférieure;

Grosse rate;

Estomac en « J »; point déclive 5 à 6 centimètres au-dessous de la ligne bisiliaque. Pylore sur le bord droit de la quatrième vertèbre lombaire;

Faces et courbures gastriques régulières;

Flux pylorique presque immédiat;

Bulbe duodénal un peu fort; bord droit encavé comme dans les cas de compression par la vésicule biliaire.

Circulation normale dans les deuxième, troisième et quatrième portions du duodenum.

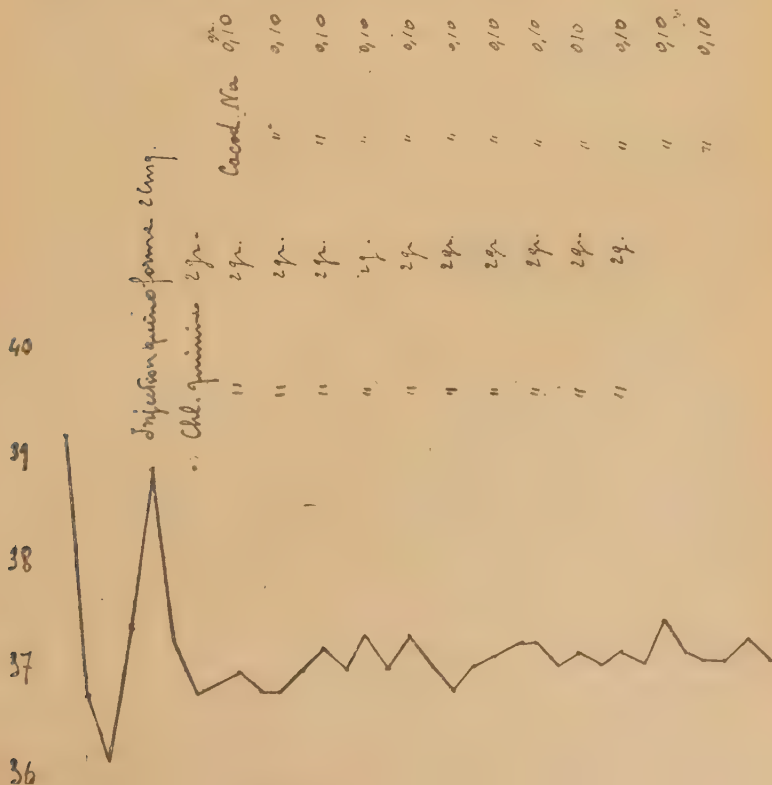
Le bulletin radiologique comporte comme observation .
Malade à revoir pour les voies biliaires.

L'examen du tube digestif ne révèle donc aucun signe radiologique d'ulcus gastrique ni duodénal, ce qui retient l'attention, c'est l'hypertrophie du foie et surtout celle de la rate.

D'ailleurs les autres appareils ne présentent pas de manifestations pathologiques à l'examen clinique. La rate est dure et hypertrophiée, on la sent très nettement dans l'hypochondre gauche et le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal droit. L'épigastre est sensible à la pression, la langue légèrement empâtée.

L'appareil circulatoire et respiratoire, ainsi que le système nerveux, ne présentent aucun signe anormal.

L'ascension thermique, qui avait atteint 39° le dimanche dans la soirée (elle n'avait d'ailleurs pas été prise auparavant), reste normale le lundi, mais remonte à 39° le mardi matin.



Les accès fébriles se font donc très nettement tous les deux jours, concordant avec la reprise des accidents gastriques. Une détente se produisant les jours intermédiaires, le samedi et le lundi.

Ces signes généraux, accompagnés d'une forte splénomégalie, ont mis tout de suite sur la voie du diagnostic.

On pratique un examen de sang qui permet de constater dans les globules rouges la présence de l'hématozoaire de Laveran.

Ce malade est donc atteint d'un accès de fièvre paludéenne à type tierce bénigne due au *Plasmodium Vivax*.

Le traitement employé chez ce malade a été naturellement le traitement quinique, mais l'importance des vomissements contre-indiquaient l'emploi de la quinine par la voie buccale, tout au moins au début. Le mardi matin, on injecte une ampoule de quinoforme qui suffira à arrêter les vomissements. A partir de ce moment et pendant douze jours, on donne au malade deux grammes de chlorhydrate de quinine per os et on lui injecte pendant le même temps dix centigrammes de cacodylate de soude.

Le début du traitement a marqué la fin de tous les accidents fébriles et gastriques et le malade sort de l'hôpital en parfait état de santé.

Ce qui frappe dans ce cas clinique, c'est l'évolution latente de l'affection et l'importance des troubles digestifs; le malade présentant un *syndrome d'embarras gastrique* fébrile ayant pu faire penser à un ulcus gastrique.

Ce syndrome s'observe généralement chez les malades qui viennent de débarquer, il se produit parfois moins de trois semaines après leur arrivée dans la région palustre, mais il peut atteindre aussi, et c'est le cas de notre malade, les individus au stade de paludisme secondaire. Il peut revêtir une forme grave simulant alors une fièvre typhoïde, il peut rester au contraire très discret, ne se traduisant que par ce qu'il est convenu d'appeler courbature fébrile.

Le malade, avant de présenter de la fièvre, éprouve pendant une courte période prodromique de trois ou quatre jours des malaises imprécis, de la céphalgie, une sensation de fatigue musculaire, il perd l'appétit. Il attribue généralement ces troubles à la chaleur ou au surmenage, souvent même il n'y apporte aucune attention et l'affection semble débiter brusquement par de petits frissonnements, une poussée thermique, une sensation de chaleur. Le sujet se plaint alors d'une courbature accentuée, généralisée dans les membres, de douleurs lombaires et épigastriques. La céphalgie dont il souffre le matin, va s'aggravant le soir. L'anorexie est absolue, la langue sale et pâteuse, l'état vertigineux et nauséux est constant, les vomissements sont fréquents. La constipation est de règle, on peut noter quelquefois un peu de diarrhée sans caractère précis.

Pour les fièvres de première infection, l'examen viscéral ne révèle rien de net; l'appareil respiratoire est normal, le ventre n'est ni ballonné, ni douloureux, le foie ne déborde pas, mais la rate est certainement augmentée de volume. Toutefois, la splénomégalie est discrète, ana-

logue à celle de la dithienenterie. Mais dans les cas de paludisme secondaire ou dans les réveils de paludisme chronique, la rate est très grosse et dure et forme la base du diagnostic.

Mais, à côté de ce syndrome d'embarras gastrique, on peut observer des syndrômes typhoïdes, gastro-biliaux, surrénaux, intestinaux, cachectiques, pulmonaires, cardio-vasculaires, rénaux, nerveux, et d'autre part des formes frustres et larvées. Je crois que notre malade rentre dans ce cas, ayant subi une forme d'invasion atténuée ou larvée, mais de toute façon inaperçue, il a fait une forme latente et prolongée de l'infection malarienne qui s'est réveillée plus tard après une période d'une durée indéterminée.

Dans ces *formes atténuées d'invasion*, le sujet n'est pas obligé de s'aliter, il éprouve simplement, pendant une période en général assez courte, mais qui peut varier de quatre à six jours, un sentiment de lassitude anormale, d'asthénie qu'il attribue à la chaleur de l'été. En même temps que cette fatigue anormale, il y a des troubles digestifs notables, état nauséux, anorémie, de la céphalée. Ils peuvent être si atténués qu'ils passent inaperçus.

Ces formes atténuées de l'infection malarienne, telles qu'elles se rencontrent en Europe chez les adultes, sont de constatation fréquente aux colonies pour tous les âges. Toute cette partie peut échapper à l'observation directe du médecin. Il est tenté de faire dater la maladie de la période où le patient se confie à ses soins et qui est celle des déterminations des phases lointaines.

D'autre part, les phénomènes concomitants du côté des organes digestifs, du côté des centres nerveux, du côté des sens et de la sensibilité générale varient suivant les individus; chacun fait sa fièvre à sa façon.

Par exemple chez les alcooliques latents et avérés, le début des accès s'accompagne de vomissements abondants, acides, quelque peu bilieux et parfois d'une véritable intolérance gastrique; quand l'intoxication est causée par l'usage abusif des boissons riches en essence, l'excitation est grande et l'agitation incessante.

Chez les rhumatisants, ce sont les phénomènes arthologiques qui dominent. Quand il existe une tare quelconque du côté du cœur ou des poumons, les malades présentent des phénomènes de dyspnée ou d'anxiété pectorale. Chez un diarrhéique ou un dysentérique, le flux intestinal s'exagère; il peut apparaître ou disparaître avec la crise fébrile.

A côté du paludisme brusque, on constate assez fréquemment des *manifestations larvées* où les manifestations symptomatiques de la maladie sont méconnaissables. La fièvre, bien que souvent niée, ne fait pas absolument défaut, mais il faut la rechercher car elle est ébauchée et très écourtée. Elle peut avoir disparu quand la symptomatologie concomitante attire l'attention du médecin. Le cas se réduit presque aux sensations éprouvées par le médecin. Les stades de frisson et de chaleur se trouvent eux-mêmes ébauchés, mais en revanche les sueurs sont souvent abondantes et prolongées, elles se traduisent au minimum par une moiteur.

Le paludisme larvé peut se montrer simplement par de l'anémie, et c'est sa manifestation la plus habituelle. Comme en l'absence des phénomènes fébriles caractéristiques, son origine palustre est facilement méconnue, elle prend à loisir ses caractères les plus prononcés, elle réalise ses formes cliniques et hématologiques les plus graves.

Il peut aussi se traduire par des *fièvres locales*. Ce sont des faits assez fréquemment observés. Ils s'accusent par des névralgies quand ces manifestations se produisent du côté des nerfs sensitifs, par des désordres fonctionnels quand les organes splanchniques sont en cause; par des œdèmes fugitifs et des éruptions cutanées, quand les déterminations se localisent du côté de la peau; par des hémorragies quand le plasma sanguin est hémolisé.

Du côté de l'œil, on observe de la névralgie orbitaire, de la conjonctivite intermittente, des amblyopies et héméralopies intermittentes, de l'hypercrinie lacrymale.

Le type le plus complet des manifestations de cette nature est donné par la *névralgie orbitaire* avec congestion de l'œil et des paupières. Il existe une turgescence notable de toute la région orbitaire plus accusée chez les uns aux paupières, chez d'autres à la conjonctive oculaire. Cette turgescence s'accompagne de douleurs spontanées, exagérées par la pression sur le trajet du nerf sus orbitaire; la photophobie est accusée, elle s'accompagne souvent de migraine généralisée, de larmoiements, de troubles variés de la vision.

Ces manifestations débutent, s'exagèrent et décroissent avec une périodicité assez régulière. Dans

l'intervalle des crises, il persiste un empâtement douloureux de tous les tissus, avec teinte ecchymotique et douleur obtuse. On pourrait croire à une ophtalmie franche si tous les symptômes ne s'atténuaient très notablement dans l'intervalle des crises et par le traitement quinquique.

Parmi les *névralgies* portant sur un autre domaine que l'œil, on peut citer : la *névralgie faciale*, les *névralgies intercostales*, particulièrement celles qui siègent à la base de la poitrine, tant à droite qu'à gauche ; ces dernières déterminent des points pleurodyniques qui sont souvent la seule détermination de l'accès. Ces points peuvent exister en dehors de l'hépatosplénomégalie, et ne sont pas toujours liés à des lésions de périhépatite et de périhépatite.

C'est dans ce même groupe de névralgies intermittentes et périodiques que doivent prendre place certaines *migraines*, véritables crises larvées, évoluant par des accès febriles. Elles s'accompagnent de vomissements, de délires passagers, de prostration complète des forces ; elles surviennent avec la brusquerie des accès et disparaissent aussi rapidement. Souvent la scène est plus réduite et elle se borne à des malaises dont Libermann nous a donné une exacte description :

« Les fièvres, qu'on appelle larvées, se présentent souvent sous la forme de céphalagie, apparaissent souvent l'après-midi, presque toujours à la même heure, qui est celle des heures du bureau, ce qui conduit souvent les patients à imputer ces maladies à une tension d'esprit ».

On rencontre aussi des formes dyspneïques, angineuses des hémorragies, hémoptysies, purpura, épistaxis.

Cette dernière hémorragie est commune surtout chez les enfants du second âge, nés et élevés aux colonies et chez qui les accès frustes s'observent sous toutes leurs formes.

Elle est précédée d'une poussée fébrile qui peut n'être que subjective, mais qui se traduit, au minimum, par une turgescence du visage, des yeux, du nez, par de la céphalie gravative. Dans ces conditions, l'épistaxis est un phénomène congestionnel et même critique; elle alterne avec des accès frustes que j'ai décrit précédemment et on lui retrouve dans ces cas, comme dans les cas de conjonctivite larvée, une certaine périodicité; elle cède aussi facilement au traitement quinique que l'accès dont elle est le masque.

L'épistaxis ne survient pas seulement comme complication, mais elle est notée fréquemment comme constituant seule ou presque seule de détermination palustre. Dans ces conditions, elle revient à intervalles à peu près réguliers, tous les quatre ou cinq jours, comme si elle remplaçait un accès de fièvre.

Gaïde cite le cas d'un tirailleur entré à l'hôpital pour anémie palustre. Jusqu'à sa sortie par réforme, il présentait tous les quinze jours environ une épistaxis abondante sans aucun mouvement fébrile.

Sans entrer dans la description des autres formes de paludisme larvé, je citerai cependant la *neurasthénie paludéenne*. Dans cette forme, l'imprégnation première n'a pas été grave; les récidives ont eu lieu sous des formes

atténuées; l'infection est invétérée, mais elle n'est pas profonde. Il s'établit une dépression extrême des forces avec fatigue cérébrale et dépression morale; les idées s'assombrissent, le caractère se modifie, et cependant, il n'existe pas à vrai dire de troubles mentaux, mais une sorte d'irritabilité maladive.

Si toute cette partie peut échapper à l'attention du médecin, étant donné la légèreté et la déviation symptomatologique, à plus forte raison l'infection palustre sera-t-elle méconnue quand elle sera restée latente dans l'organisme.

Il arrive fréquemment de constater que des militaires et des colons, n'ayant présenté aucune manifestation avérée de paludisme pendant un long séjour hors d'Europe, sont pris à l'arrivée et parfois très longtemps après leur retour d'accès paroxystiques à formes graves.

Le parasite chez les impaludés peut s'enclorre dans les organes internes. Le drame, ont dit Dutroulau et Manson, se passe dans la rate.

Cette latence est dite temporaire ou durable. Aux intervalles existant entre les reprises périodiques des accidents, au cours de la saison estivo-automnale, correspond la latence temporaire. Qu'elle se prolonge pendant les mois d'hiver, ce sera la latence durable. Ce silence de la maladie peut s'étendre à de très longues périodes si on ne fait rentrer dans l'histoire des cas palustres que les accidents considérés comme typiques.

Un pas de plus dans la latence, la malaria sera non seulement enclorse, mais réellement fermée, les facteurs de

réveil semblent sans action et cependant il reste un état général et même des lésions progressives qui sont le résultat d'une intoxication persistante. Splénomégalie, anémie plus ou moins marquée. La conception qui tend à limiter la maladie à la présence et au développement dans la circulation générale des formes parasitaires actuellement cataloguées, est en contradiction avec la clinique. La maladie peut commencer et se prolonger au-delà de ce parasitisme.

Comment expliquer ce réveil, cette reviviscence du paludisme dans l'organisme d'un sujet soustrait à toute nouvelle infection ? C'est par un mode spécial de reproduction de l'hématozoaire dans l'organisme humain.

Ce parasite a trois modes de reproduction :

1° Reproduction asexuée : *Shizogonie*;

2° Reproduction sexuée du macrogamite après fécondation : *Sporogonie*;

3° Reproduction sexuée du macrogamite sans fécondation : *Parthoginèse*.

Reproduction asexuée ou schizogonie. — La jeune plasmodie qui vient d'infecter un globule est constituée par une masse de protoplasma de forme variable capable de se mouvoir par la formation de pseudopodes. Elle renferme un noyau pourvu d'un nucléole auquel on donne généralement le nom de karyosome. Ce parasite grandit, acquiert du pigment et, à un certain moment, divise son noyau, chaque noyau secondaire s'entoure de protoplasma et constitue un merozoïte. Au moment de l'accès de fièvre,

ces merozoïtes, mis en liberté dans le plasma sanguin, envahissent les globules rouges sains et le cycle évolutif recommence. On donne le nom de corps en rosace, de corps muniforme, à la masse formée par l'agglomération de merozoïtes dans le globule rouge.

Reproduction sexuée ou sporogonie. — A un moment donné de leur évolution, certaines plasmodies, qui ressemblent beaucoup à celles qui vont donner des rosaces, se différencient en éléments sexués ou gamites. Certains gamites sont mâles (microgamétocytes), et donnent naissance à un certain nombre de spermatozoïdes ou microgamites (flagelles). Les autres gamites sont femelles, ce sont les macrogamétocytes qui, par élimination de globules polaires, deviendront des macrogamites ou œufs prêts à être fécondés.

Ces éléments se rencontrent dans le sang de l'homme, mais leur évolution intérieure ne peut se faire que dans l'estomac du moustique du genre *Anophèle*.

Reproduction par parthénogenèse. — Appelée aussi shizogonie régressive. Schaudinn le premier, en 1902, constata dans le sang d'une femme atteinte de récidive de fièvre tierce (et cela deux jours avant l'accès fébrile) la présence de macrogamites en voie de schizogonie. En un mot, il vit le gamite femelle qui semblait exclusivement destinée à se reproduire après fécondation par l'élément mâle, se reproduire par véritable parthénogenèse, c'est-à-dire sans fécondation préalable. Voici comment se fait cette parthénogenèse : le macrogamite se scinde pour ainsi dire en deux parties : 1° une partie stérile, à protoplasma

coloré en bleu foncé, contenant un caryosome rose pâle et presque tout le pigment mélanique; 2° une partie fertile d'aspect alvéolaire, renfermant peu de pigment mais contenant une bande fortement colorée qui se fragmente ensuite en petits caryosomes.

Ces caryosomes donnent naissance ensuite à autant de jeunes shizontes.

Cette découverte de Schaudinn fut confirmée, en 1907, par Van der Hilst, Karrewy. En 1908, Bluml et Merz ont apporté une nouvelle contribution à cette importante question. Ils ont constaté, chez cinq malades atteints de fièvre tierce, l'existence de nombreux macrogamites en parthénogenèse et cela même en pleine période fébrile, alors que la température était à 40 degrés.

Ce fait est d'une grande importance, car il permet d'expliquer les récidives du paludisme. L'hématozoaire se conserverait donc dans le corps de l'homme, probablement dans la rate, à l'état de gamites, puis à un moment donné (quelquefois plusieurs années après l'infection primitive) le macrogamite, sans fécondation préalable et par simple parthénogenèse, donne naissance à une génération de shizontes qui provoquent de nouveaux accès aigus.

Cette latence n'est pas particulière au paludisme. Il existe dans beaucoup d'autres affections parasitaires et microbiennes et rappelle un état particulier de l'organisme que Verneuil a appelé le microbisme latent.

L'amibiase et la syphilis revêtent la même allure clinique, elles sont essentiellement chroniques et sujettes de temps en temps à des poussées aigues. Pendant de longues

années les spirochates ne peuvent donner lieu à aucun symptôme extérieur appréciable cliniquement et révéler tout à coup leur présence par un accident que rien ne faisait prévoir, ou provoquer des lésions sournoises et progressives. Combien voyons-nous d'individus présenter à un âge avancé des lésions tertiaires, gommes, arterites, angine de poitrine, ulcère, ayant méconnu toute leur vie leur affection.

D'autre part, Calmette a dit « les pétériberculeux sont des tuberculeux en fait ». Et l'on admet maintenant que la majorité des individus contractent la tuberculose au début de leur existence.

L'inoculation se fait au niveau de la lame antérieure d'un lobe pulmonaire et les lésions peuvent en rester là, la latence microbienne persiste toute la vie.

Ou bien les bacilles envahissent les ganglions, peuvent y rester cantonnés plus ou moins longtemps, l'évolution s'arrêtant là ou provoquant des septicémies, des infections des différents organes, pouvant elles-mêmes évoluer vers la mort ou la chronicité.

Les bacilloses viscérales de l'adulte ne sont que des réveils de l'infection primitive provoqués par différents facteurs. La latence aura pu durer ainsi cinquante ans.

Pasteur et Trabezmiokoff ont fait une démonstration expérimentale de cette latence. Ils injectent dans le système circulatoire de la poule des spores charbonneuses; celle-ci se portera bien pendant quatre à six mois, mais dès qu'elle est soumise au refroidissement, elle contractera le charbon.

TRAITEMENT

Le paludisme possède son traitement spécifique, les sels de quinine.

Depuis l'antiquité jusqu'au XVII^e siècle, on traitait les fièvres paludéennes par diverses pratiques, variables suivant les pays. C'est ainsi que les Arabes frappaient la région splénique avec un morceau de fer, les Perses avec un sabre et on récitait en même temps quelques versets du Coran.

En 1640, la Comtesse d'El Cinchon, femme du vice-roi du Pérou, fit connaître en Europe les vertus de la poudre de quinquina ; mais le remède resta longtemps entre les mains des Jésuites sous le nom de poudre des Jésuites.

En 1679, Louis XIV, atteint de fièvre intermittente rebelle et guéri par un empirique anglais du nom de Talbot, au moyen de la teinture vineuse de quinquina, acheta le secret. A partir de ce moment, on administra la poudre de quinquina dans le traitement des fièvres palustres.

En 1820, Caventon et Pelletier réussirent à isoler la quinine, qui remplaça peu à peu la poudre de quinquina.

La quinine est un alcaloïde. C'est une base organique capable, comme les bases minérales, de former des sels en se combinant avec les acides. Ce sont ces sels qui sont employés en thérapeutique car la quinine proprement dite est pratiquement insoluble.

Elle peut se combiner avec une ou deux molécules d'acide et former ainsi des sels basiques ou neutres.

Les sels basiques sont un peu solubles, les sels neutres le sont beaucoup plus. Il y a donc avantage pour solubiliser la quinine à ajouter des acides. On peut aussi augmenter la solubilité des sels basiques de quinine en ajoutant de l'antipyrine ou de l'urethane.

Les sels de quinine employés dans le traitement du paludisme sont :

Le chlorhydrate neutre de quinine, sel biacide; sa solubilité est considérable, sa teneur en quinine est de 81/100.

Le chlorhydrate basique n'est soluble que dans 30 fois son poids d'eau.

Le chlorhydrate neutre, étant très soluble, pourrait être utilisé en injections sous-cutanées sans adjonction d'aucune sorte. Mais à cause de son acidité, il est très irritant et douloureux, aussi est-il préférable d'employer le chlorhydrate basique en le solubilisant avec de l'urethane ou de l'antipyrine.

Les sulfates et les bromhydrates sont aussi employés et les mêmes remarques sont à faire que pour les sels précédents.

Le formiate basique de quinine n'est pas inscrit au Codex et est spécialisé sous le nom de quinoforme. Il est soluble dans 15 fois son poids d'eau froide et sa teneur en quinine est la plus élevée des sels de quinine, 87/100. Ce qui le rend intéressant, c'est qu'il est facilement absorbé par le tissu sous-cutané, qu'il est absolument indolore

contrairement aux autres préparations employées par cette voie. D'autre part, il est inutile de lui ajouter un autre solvant comme c'est le cas du chlorhydrate neutre.

Le formiate de quinine fut découvert en 1904 par Lacroix et, à la séance du 19 janvier 1906 de la Société médicale des hôpitaux, ses avantages furent soutenus par le docteur Claisse.

**Tableau comparatif de la richesse en alcaloïde
et de la solubilité des principaux sels de quinine**

SELS DE QUININE	Poids de quinine contenu dans 1 gr. de sel	Poids d'eau à 15° dissolvant 1 gr. de sel
Formiate basique	0 g. 87	19 g.
Chlorydrate basique	0 81	25 »
— neutre	0 73	0 g. 6
Sulfate basique	0 72	570 »
— neutre	0 59	10 »
Bromydrate basique	0 76	44 »
— neutre	0 60	6 »

VOIES D'INTRODUCTION

La voie buccale est la plus employée quand on a à utiliser la quinine soit comme préventif, soit comme traitement. Les sels les plus employés sont ici les sels ba-

siques car ici la question de la solubilité est secondaire. On les administre sous forme de cachets ou de comprimés en faisant suivre l'ingestion de boissons acidulées.

La voie sous-cutanée a l'avantage d'agir vite dans les accès de première invasion ou quand l'intolérance gastrique existe.

Abrami, présidant la campagne de Macédoine, a adopté systématiquement cette méthode. Il s'est servi d'une solution très diluée de chlorhydrate-méthane :

Chlorhydrate basique de quinine	10 gr.
Urethane	3 gr.
Eau distillée	200 gr.

Il injecte matin et soir, pendant la durée de la fièvre, 30 cmq. de cette solution et, sur plus de 30.000 injections, il n'a observé que 21 escares imputables, du reste, à des fautes de technique.

Cependant, aux colonies, on préfère les *injections intramusculaires* qui produisaient moins d'accidents — et seraient moins douloureuses — avec les mêmes solutions.

Dans les deux cas il y a avantage à se servir du quinoforme — pour les raisons que j'ai données précédemment.

La voie intraveineuse, bien qu'elle ait une action plus rapide, est souvent inutile et peut provoquer de l'induration des parois veineuses.

Traitement des fièvres remittentes. — Elles sont presque toujours les premières manifestations du paludisme et s'accompagnent généralement d'un embarras gastrique

très prononcé. C'est à ce moment que se pose l'indication de la voie sous-cutanée ou intramusculaire. On fera, par jour, deux à trois injections de 0,50 à 1 gr. de quinine que l'on devra répéter pendant au moins dix jours, et continuer alors l'administration par voie buccale.

Traitement des accès intermittents. — Deux méthodes peuvent être employées : la méthode de l'heure et la méthode continue. Mais quand on se trouve en présence d'un individu en plein accès, avec une forte intolérance gastrique, il est nécessaire de commencer par améliorer les symptômes gastriques par une ou plusieurs injections sous-cutanées; on prendra ensuite une méthode de traitement continu.

Avec la *méthode de l'heure* on donne la quinine huit heures avant le frisson pour que la présence de la dose maxima coïncide avec la présence des hématozoaires dont l'irruption se fait deux heures avant le frisson. L'élimination de la quinine se faisant au maximum six heures après l'injection.

Mais les accès intermittents étant le plus souvent irréguliers, on ne sait jamais quand ils viennent et à quel moment on doit agir avec la quinine; aussi le mieux est de conduire un *traitement continu* sans tenir compte des accès.

Chez notre malade, dès que les symptômes gastriques furent supprimés par l'injection de quinoforme, nous lui avons administré, pendant dix jours, matin et soir, un gramme de chlorhydrate de quinine. Nous lui avons injecté

pendant ce même temps dix centigrammes de cacodylate de soude journellement.

D'autres méthodes continues ont été proposées, parmi celles-ci je citerai la méthode de Job, qui a fait ses preuves au Maroc :

La première semaine : on donne un gramme de quinine pendant 6 jours, puis un jour de repos.

La deuxième semaine : 5 jours de quinine et 2 jours de repos.

La quatrième semaine : 4 jours de quinine et 4 jours de repos.

La quatrième semaine : 4 jours de quinine et 3 jours de repos.

La septième et la huitième semaines : repos.

Après cette série, dans un certain nombre de cas tout au moins, les accès sont arrêtés; sinon on recommence la même série tant que les accès persistent.

Comme autre type de traitement systématique, la méthode de Ravaut combine l'action de la quinine à celle de l'arsenic. Celui-ci n'agit pas, il est vrai, directement sur l'hématozoaire, mais il fortifie l'organisme en luttant contre l'anémie qui, si souvent, accompagne la destruction des hématies par l'hématozoaire.

Pendant deux jours on donne deux grammes de quinine par jour. Les deux jours suivants on pratique des injections de cacodylate de soude en commençant par 20 cgr. jusqu'à 30 et 40 cgr. On alterne ainsi pendant un mois. Puis on met le malade au repos pendant dix jours et l'on recommence la série s'il y a lieu.

CONCLUSION

Le paludisme peut donc se manifester sous les formes les plus variées : depuis les cas les plus graves jusqu'aux plus légers, les plus francs jusqu'aux plus sournois. Les tares de chaque individu pouvant en modifier l'aspect clinique. Le médecin, en présence d'un malade dont les antécédents palustres sont possibles, devra toujours procéder à un interrogatoire et à un examen minutieux.

Ce qu'il faut demander au malade, ce n'est pas s'il a ressenti ou non des fièvres franches, mais s'il a été atteint soit d'embarras gastrique avec fièvre, soit de malaise avec courbature fébrile, soit d'asthénie inexplicquée avec ou sans les déterminations précédentes, en recherchant la périodicité de ces divers malaises.

Mais il faut se baser surtout sur les caractères de la couche thermique, sur l'hypertrophie du foie et surtout celle de la rate.

En présence de ces signes, il sera toujours utile de pratiquer la recherche de l'hématozoaire dans le sang; mais cette recherche peut rester négative, même si le paludisme est certain. Dans le doute, il faut faire un traitement d'épreuve. Si l'administration de quinine

amène une amélioration des symptômes et une chute marquée et continue de la température, on peut porter le diagnostic d'infection palustre.

Il faudra alors entreprendre le traitement et ne pas le cesser dès que les manifestations cliniques se seront effacées, car, localisé dans la rate et la moelle osseuse, l'hématozoaire y conserve parfois indéfiniment sa vitalité et c'est là que s'élaborent les récidives plus ou moins lointaines.

Vu : Le Doyen,

ROGER.

Le Président de thèse,

BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI. **Traitement du paludisme.** (Soc. Med. Hopitaux 1917).
- Armand DÉLILLE, ABRAMI. **Le paludisme de Macédoine.** Masson, 1917.
- BARBARY. **Traitement du paludisme par injections intra veineuses.** Académie de Médecine, 1917.
- BILLIET. **Action du formiate de quinine sur l'hématozoaire du paludisme.** (Bulletin de la Soc. path. En. n° 5, 1913).
- BEL Victor. **Tr. épidémiologique du pal. de 1^{er} observé à l'armée d'Orient.** Paris, 1916. Thèse.
- BENECH Jean. **Le paludisme primaire en Macédoine.** Th. Nancy, 1918.
- BURGEY. **Contribution à l'étude des réactions iningées dans paludisme.** Th. Alger, 1920.
- CARNOT. **Le paludisme.** Paris Médical. 3 nov., 1917.
- La Médication Arsenobenzolée dans J.** (Pr. Médicale, 1917).
- CHATENOUD. **L'importation du paludisme macédonien en France du fait de la guerre.** Th. Paris, 1918.
- COLIN. **Traité des fièvres intermittentes.**
- COMMELERAN. **Nevrose et paludisme.** Th. Bordeaux, 1902.
- CORNEBOIS. **Prophylaxie malaria par quinine.** Th. Lyon, 1894.
- CRESSIN. **Précis du paludisme.**
- DEBRIC. **Contribution à l'histoire médicale de l'occupation de Madagascar.** (Archives de méd. militaire, 1898 p. 27).
- DUTHEILLER DE LAMOTHE. **Etude sur les troubles laryngés moteurs dans paludisme.** Paris, 1917.

- GAUTIER Armand. **Tr. du paludisme par association quinine et Assoc. organo métallique.** (Ac. méd. 24 avril, 1917).
- GRALL et CLAVAC. **Traité pathologie énotique.** 1910.
- GUTTMAN. **Traitement quinique paludisme.** (Presse méd., 1917).
- LACROIX. **Journal de Pharmacie et de Chimie.** (5 juillet 1905, 12 août 1905 et 1^{er} décembre 1906).
- LACROIX. **Bulletin soc. thérapeutique.** (8 nov. 1905).
- LALLOUIN. **Contribution à l'étude du sang dans paludisme.** Th. Alger, 1922.
- LAVERAN. **Traité des fièvres palustres.** 1884.
- LE DANTU. **Pathologie énotique.**
- LEMOINE. **Injectons sous cutanées de quinine.** (Presse méd. 1913) p. 177.
- LEMOINE. **Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux.** (12 fév. 1906).
- LEGRAIN. **Indications et posologie du quiniforme dans les fièvres intermittentes.** (Afrique Médicale juillet 1909).
- LEGRAIN. **Toxicité comparée des sels de quinine.** (Afrique méd., 1913).
- LIBERMANN. **Fièvres de la vallée de Mexico.**
- MANAUD. **Traitement paludisme en France.** (Presse méd., 1917).
- MARCHOUN. **Traitement du p. d'Orient.** (Ac. méd. août 1917).
- MARCHOUN. **Paludisme macédonien et son traitement.** (Paris Médical 3 nov. 1917).
- MUSELLI Paul. **Les permissionnaires d'Orient et les réveils du paludisme.** Montpellier, 1918.
- PEVEU LEMAIRE. **Les hématozoaires du paludisme.** (Th. Paris, 1900).
- RAVAUD. **Syphilis, paludisme amibiase.**

- RAVAUD. **Traitement mixte du paludisme par quinine et ses sels.** (S. Méd. des hôpitaux 8 mai 1917).
- RAYMOND. **Paludisme autochtone.** (Soc. Méd. hôpitaux 23 nov. 1917).
- RISTER ROLLAND. **Un cas de paludisme autochtone.** (Pr. méd., 1915).
- ROUVIER Jules. **Le Paludisme au Maroc oriental. Notes épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques.** (Alger, 1918).
- SAINTON. **Formes légères et méconnues du paludisme.** (Ac. médecine 8 déc. 1915).
- LEVENET. **Contribution à l'étude de la pathogénie des accès palustres.** Alger, 1918.
- SARAILHÉ. **Traitement paludisme par le quinoforme.** (Bulletin de la Soc. Méd. de l'Indochine sept. 1911).
- TREILLE. **Le quinoforme à doses répandues dans les Fièvres palustres.** (Afrique Médicale août 1909).
- TREILLE. **Traitement fièvres intermittentes.** (Afrique Méd., 1912).
- VIVIE. **Annales d'hygiène et de méd. coloniales.** 1903 p. 403.

